

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THÈSE

N° 586

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Yves LANCO

Né le 30 Juillet 1911, au PALAIS de BELLE-ISLE-en-MER (Morbihan)

Sur un cas
de Cirrhose Pigmentaire
traitée
par l'acide b. ascorbique

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Yves LANCO

Né le 30 Juillet 1911, au PALAIS de BELLE-ISLE-en-MER (Morbihan)

Sur un cas
de Cirrhose Pigmentaire
traitée
par l'acide b. ascorbique

Président : M. CARNOT, Professeur

PARIS

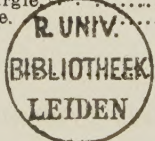
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

—
1940

I. — Professeurs

Anatomie.	MM.	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.	STROHL.
Physique médicale.	POLONOVSKI.	Robert DEBRE.
Chimie médicale.	BRUMPT.	BAUDOUIN.
Bactériologie.	PASTEUR-VAL-	LERY-RADOT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	MONDOR.	CHAMPY.
Pathologie et thérapeutique générales	TIFFENEAU.	AUBERTIN.
Pathologie médicale.	TANON.	BALTHAZARD.
Pathologie chirurgicale.	LEVY-VALENSI.	Henri BENARD.
Anatomie pathologique.	CHIRAY.	ABRAMI.
Histologie.	FIESSINGER.	LOEPER.
Pharmacologie et matière médicale.	RATHERY.	LEREBoullet.
Thérapeutique.	NOBECOURT.	LAIGNEL.
Hygiène et médecine préventive	LAVASTINE.	GOUGEROT.
Médecine légale	GUILLAIN.	LEMIERRE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CUNEO.	GOSSET.
Pathologie expérimentale et comparée.	GREGOIRE.	LENORMANT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	VELTER.	CHEVASSU.
Clinique médicale.	COUVELAIRE.	JEANNIN.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEVY-SOLAL.	MOCQUOT.
Clinique des maladies des enfants	OMBREDANNE.	HARVIER.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEMAITRE.	Pierre DUVAL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VILLARET.	TROISIER.
Clinique des maladies du système nerveux	MATHIEU.	LAUBRY.
Clinique des maladies infectieuses	Clovis VINCENT.	N...
Clinique chirurgicale.	HAZARD.	MULON.
Clinique ophtalmologique	OLIVIER.	SANNIE.
Clinique urologique.	VERNE.	
Clinique d'accouchements.		
Clinique gynécologique.		
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		
Clinique thérapeutique médicale		
Clinique oto-rhino-laryngologique.		
Clinique thérapeutique chirurgicale		
Clinique propédeutique.		
Clinique de la Tuberculose		
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		
Clinique cardiologie		
Clinique de neuro-chirurgie		
Assistance médico-sociale.		
Professeurs sans chaire.		



II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DEGREZ (H.)... Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	DESOLLE Médecine légale.
BERNARD Et.. Pathologie médicale.	DIGONNET Obstétrique.
BESANÇON (J.) Hydrologie.	DOGNON Physique.
BONNET Bactériologie.	FEVRE Pathologie chirurgicale.
BOULANGER ... Chimie.	FUNK.
BOULIN Pathologie médicale.	BRENTANO.. Pathologie chirurgicale.
BROUET Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BULLIARD Histologie.	GARCIN Pathologie médicale.
CACHERA Pathologie médicale.	Mlle GAUTHIER.
CORDIER Anatomie.	VILLARS.. Anatomie pathologique.
COSTE Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
COUVELAIRE (R.) Urologie.	DE GENNES Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	GIROUD Histologie.
DELAY Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOUL .. Obstétrique.
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale
LEMAIRE Pathologie expérimentale
LENEGRE Pathologie médicale.
LEVY (M^{me} J.).. Pharmacologie.
MARCHAL Pathologie médicale.
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET Pathologie médicale.

MM.
MOUQUIN Pathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgicale.
PETIT.
DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
RENARD Ophtalmologie.
RICHT Physiologie.
SENEQUE Pathologie chirurgicale.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULE Pathologie médicale.
SUREAU Obstétrique.
TURPIN Pathologie médicale
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY.
BERT Physiologie.
GUENIOT Obstétrique.

MM.
HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
LE LORIER Obstétrique.
NEVEU.
IEMAIRE. Parasitologie.
VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER..
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
HUGUENIN
LAROCHE (G.).
LIAN
MOREAU
PIEDELIEVRE..
SEZARY
} Clinique médicale.

MM.
BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELIER
DE GAUDART-
D'ALLAINES.
LEVEUF
MOULONGUET.
MOURE
QUENU
} Clinique chirurgicale
ECALLE
METZGER
PORTES
VIGNES
} Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552815_0024

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommage respectueux.

A MA GRAND'MERE

A MON PERE ET

A MA MERE

A qui je dois tout.

Faible témoignage de ma profonde affection et de ma respectueuse reconnaissance.

A MA FIANCEE

Infime preuve de mon immense amour.

A MON FRERE JOSEPH

AUX MIENS

A MES AMIS

A MON AMI
PAUL HORVENO

Interne des Hôpitaux de Nantes

Qui, dans les circonstances actuelles, a bien voulu nous aider dans la rédaction de ce travail ; qu'il agrée mes cordiaux remerciements.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE NANTES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. FAVREUL

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. PICARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PERRIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. SEBILLEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. LERAT (*In Memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. BUREAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR VIEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUVIGNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR COCAULT-DUVERGER

En remerciement de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué.

Avec toute ma reconnaissance et mon admiration.

A MES AUTRES MAÎTRES

LES DOCTEURS ARONDEL, DELAUNAY,
LUC BIANCHI, BARON, JAROUSSE, DE LISLE,
P. MOISNARD

Avec ma gratitude.

Sur un cas de cirrhose pigmentaire traitée par l'acide b.ascorbique

INTRODUCTION - DEFINITION

Sous le titre de « Syndrome Endocrino-Hépatomyocardique, les auteurs modernes, Roger de Véricourt en particulier, englobent d'une façon schématique certaines modalités cliniques de cirrhoses bronzées. Les caractéristiques de ce cadre résident en des aplasies endocriniennes multiples, associées à une défaillance cardiaque, au cours de l'hémossidérose, avec ou sans diabète.

Pendant notre dernière année d'études, à l'Ecole de Médecine de Nantes, nous avons eu l'occasion d'observer à l'Hôtel-Dieu, dans le service du Professeur Picard, un malade qui nous paraît nettement entrer dans les limites de la question.

Cette observation nous a semblé digne d'être publiée, car, d'une part, tout ce qui a trait à la question de l'hémochromatose est à noter et à rapporter, puisque les chercheurs n'ont pas encore réussi à percer complètement les ténèbres qui entourent toujours le problème; et, d'autre part, le remarquable résultat

thérapeutique obtenu chez notre malade, grâce à des injections intraveineuses à forte dose de vitamine C, incitait à écrire ce modeste travail.

Nous n'avons pas la prétention de vouloir modifier les idées classiques existant sur une question qui a vu déjà soulever de nombreuses hypothèses pathogéniques, appuyées par l'autorité des plus grands maîtres. Cependant, n'ayant pas retrouvé dans la littérature, d'observations indiquant une thérapeutique semblable, accompagnée d'un résultat aussi intéressant, nous en avons tiré la pierre que nous désirons apporter à l'édifice complexe qu'est la question des cirrhes pigmentaires.

HISTORIQUE

La question des cirrhoses pigmentaires remonte à Trousseau et à Troisier, qui en avaient pressenti l'existence quelques années avant Hanot et Chauffard qui eurent, en 1882, le mérite de publier les premières descriptions cliniques du diabète bronzé.

Parallèlement, au point de vue clinique de la question, les écoles étrangères, entre 1844 et 1875, s'occupèrent du côté anatomo-biologique. C'est ainsi que Virchow-Perls, Quincke, Bruch, travaillèrent le problème de la destruction de l'hémoglobine et de la formation des pigments ferriques.

Recklinhausen, en 1889, créa le terme d'hémochromatose.

De leur côté, en 1895, Lapiqueque et Auscher isolent l'hémosidérine.

Les conceptions pathogéniques se succèdent et s'affrontent, en même temps que les descriptions cliniques se multiplient. Les partisans de l'hyperhépatie (Chauffard et Hanot, Gilbert et Lereboullet, Hayem, Castaigne) s'opposent à ceux de l'hyperhémolyse (Nové-Josserand, Letulle, Duvernay).

Dutournier (1895), Duvernay (1905), Laurent (1914), Ollivier (1925), Even (1932), écrivirent leur thèse sur les cirrhoses pigmentaires.

Les aspects multiples des cirrhoses pigmentaires furent signalés : les unes sans mélanodermie, d'autres mélanodermiques pures; les unes sans diabète, d'autres diabétiques pures.

Cherchant déjà à mettre un syndrome en valeur, Claude et Sourdel, en 1912, s'attachent à l'étude de l'hémosidérose viscérale avec insuffisance pluriglandulaire.

Marcel Labbé et ses collaborateurs isolent un syndrome hépato-pancréatino-génital en 1922 et 1932.

A partir de 1932, de Gennes, Delarue, Bezançon et de Véricourt s'attachent particulièrement à l'étude des troubles cardiaques associés aux troubles endocriniens, créant le syndrome endocrino-hépto-myocardique, dont l'existence est confirmée bientôt par les travaux de Laubry, Clerc, Donzelet, en 1934, 1935.

Actuellement, la question au point de vue clinique est toujours à l'ordre du jour, comme le prouvent les travaux de Germain et Morvan (1937), Germain (1938) et de bien d'autres, tant en France qu'à l'étranger.

OBSERVATION.

M. S... Alfred, âgé de 26 ans, ouvrier agricole, entre le 23 octobre 1938 à l'Hôtel-Dieu de Nantes, salle 23, parce qu'il ressent une fatigue croissante accompagnée d'essoufflement au moindre effort et qu'il a fait plusieurs crises douloureuses très violentes, la veille en particulier.

Antécédents personnels.

Jamais gravement malade, M. S... ne jouit pas d'une grosse santé. Il a été réformé pour faiblesse de constitution en 1932, son poids étant alors de 48 kilos pour une taille de 1 m. 64.

Histoire de la maladie.

Depuis trois semaines environ, M. S... perd l'appétit; le moindre effort le lasse et l'essouffle. Il a souvent mal à la tête; une petite angine rouge banale l'a beaucoup fatigué, et le soir le malade a remarqué que ses jambes étaient enflées. Par ailleurs, bien que de coloration mate, il a remarqué que sa peau fonçait de plus en plus.

Cet état d'asthénie est croissant progressivement et entrecoupé de crises douloureuses :

— le 11 octobre, pendant deux heures environ, des douleurs violentes et continues, au niveau de la région précordiale, accompagnées de dyspnée, ont terrassé le malade;

— une douleur semblable au niveau de l'hémithorax

gauche, suivie d'une expectoration franchement sanglante, s'est réveillée le 15 octobre;

— une crise plus grave est survenue le 22 octobre, elle a duré un jour et demi et les phénomènes siégeaient dans tout le côté gauche, après avoir eu un point de départ iliaque gauche;

— une dernière crise a duré cinq heures, elle date de la veille, et a décidé le malade à se faire hospitaliser (23 octobre 1938). Siégeant toujours dans l'hypocondre gauche, la douleur s'accompagnait de sensation d'étouffement extrêmement pénible.

Examen du malade.

L'observateur, dès le premier coup d'œil, est frappé par l'hyperpigmentation de la face du malade qui repose dans son lit, ses lèvres cyanosées, ses yeux subictériques.

En découvrant le malade on remarque que cette pigmentation s'étend à tout le corps, avec toutefois des zones où elle prédomine. En effet, la peau est de coloration brunâtre, mais, à la face, au cou, à la région dorsale des mains, cette mélanodermie prend l'aspect du vieux bronze, gris noirâtre.

Par ailleurs, la peau est sèche, écailleuse, rugueuse, presque ichtyosique. Les mains et les pieds sont froids, et le malade avoue qu'il est frileux et se réchauffe difficilement.

Quant au système pileux, si les cheveux sont respectés en quantité, ils sont secs, raides, cassants, rappelant les cheveux des races asiatiques; mais ce qui frappe le plus, c'est l'absence complète de poils au niveau du thorax. leur rareté au niveau du pubis, des aisselles, du menton (M. S... ne se rasant que tous les dix ou douze jours, alors qu'il y a quelque temps il se rasait tous les quatre jours).

D'autre part, les testicules du malade sont de dimensions plus petite que la normale, ils sont mous, peu sensibles à la pression; par l'interrogatoire on apprend que M. S... n'a aucun désir sexuel.

Sa voix n'a subi qu'une mue incomplète.

Au point de vue général, la complexion physique de M. S., quoique chétive, est normale; en ce moment il pèse 43 kg. 400 pour 1 m. 64. Il a peu d'appétit, un bon sommeil, reste somnolent dans la journée, ne s'occupant de rien. On est frappé par sa température nettement au-dessus de la normale : 38°7.

Appareil pulmonaire.

Inspection, palpation, auscultation : normales.

La percussion révèle une submatité au niveau du tiers moyen du poumon gauche.

On fait une ponction exploratrice, qui est blanche, après avoir pénétré à travers une coque dure.

Appareil circulatoire.

Pouls petit, lent: 60 pulsations à la minute.

La tension artérielle au Vaquez met en évidence une hypotension nette: 12 1/2—5 1/2.

Des œdèmes légers prenant le godet; non douloureux, persistent au niveau des malléoles péronières et tibiales aux deux membres inférieurs.

Dyspnée s'accroissant aux efforts imposés par l'examen du malade, cyanose des lèvres.

Inspection, palpation: choc mou de la pointe.

Percussion: gros cœur, aussi bien en hauteur qu'en largeur.

Auscultation: Pas de souffle, mais bruit de galop holosystolique net; bruits assourdis à tous les foyers.

Appareil digestif.

Langue saburrale présentant de petites ulcérations blanchâtres.

L'aspect des muqueuses est normal.

Pas de troubles du transit, à part une légère tendance à la diarrhée.

L'inspection montre un ventre ballonné.

La percussion révèle un météorisme abdominal généralisé et un gros foie.

La palpation confirme et met en valeur un gros foie débordant largement des fausses côtes et présentant un lobe gauche considérable.

C'est un foie dur, lisse, non pulsatil, à rebord inférieur net, légèrement douloureux à la pression.

La mensuration donne une hauteur totale de 25 cm.; un débordement sous les fausses côtes, sur la ligne mamelonnaire de 15 cm.

La rate est percutable, non palpable.

Pas d'ascite cliniquement décelable.

Rien d'anormal à l'examen du reste de l'abdomen.

Appareil urinaire.

Diurèse normale: 2.250 cc. par jour, urine claire, assez colorée, ne présentant ni sucre, ni acétone, mais des traces sensibles d'albumine.

Rien à l'examen rénal.

Système nerveux.

Les réflexes tendineux et osseux sont normaux.

Les pupilles réagissent normalement à la lumière et à l'accommodation.

Un examen superficiel ne met rien de pathologique en évidence.

Antécédents héréditaires: Père décédé de tuberculose pulmonaire. Mère en bonne santé.

Antécédents collatéraux: 2 frères, 3 sœurs en bonne santé.

EVOLUTION DU MALADE DANS LE SERVICE

A). Dès les premiers jours de son arrivée dans le service, le malade subit *quelques examens de laboratoire*:

1° Une *analyse de crachats*, le 25 octobre, montre une flore complexe, avec de nombreux spirilles, pas de bacilles de Koch, crachats sanglants.

2° Le 27 octobre, une *galactosurie provoquée* met en évidence une élimination lente et prolongée dans les quatre échantillons recueillis et surtout une concentration globale de 4 gr. 2 (ou lieu de 1 gr. 50 normalement).

3° 29 octobre: un dosage d'urée donne 0 gr. 24 d'urée par litre de sérum sanguin.

Le glucose par litre de sérum sanguin est de 0 gr. 75.

4° Bordet-Wassermann, Vernes : négatifs.

5° La recherche de l'*indice plasmatique biliaire*, par la méthode du colorimètre de Moreau donne le résultat de 8,3.

L'épreuve du *rose bengale* est de 5,67.

6° Un examen *hématologique* est fait:

Globules rouges	4.680.000
Hémoglobine	100 %
Globules blancs	7.200
Lymphocytes	8 %
Polynucléaires neutrophiles	82 %
Monocytes	8 %
Polynucléaires œsinophiles	2 %
Valeur globulaire	1

Rien à signaler dans la série rouge.

7° Cholestérolémie : 1.05 (moyenne 1.60).

8° Chlorémie:

Chlore pour 1000 de sang total	: 3,10	moyenne	2,88
Chlore pour 1000 de plasma	: 3,84	moyenne	3,69
Chlore pour 1000 de globules	: 1,67	moyenne	2,03
Chlore globulaire	4334		51-58
Rapport :	$\frac{\text{Chlore globulaire}}{\text{Chlore plasmatique}} = \frac{4334}{100}$		100

9° Calcémie:

Calcium pour 1000 c³ de sérum: 109 mg. (95-103).

10° Métabolisme basal (à une température de 22 degrés, 775^{mm}/_m de pression = 37,2 (n^t 39,5), soit une perte de 5,7 % (normal).

11° un orthodiagramme montre un cœur augmenté dans toutes ses dimensions, mais surtout au dépens du ventricule gauche.

12° un ergogramme est de tracé normal.

B). EVOLUTION CLINIQUE.

Traitement institué au début. — Le traitement qui est ordonné au malade est à base d'extrait de foie (Hépatrol, une ampoule injectable deux fois par jour), de coramine, d'huile camphrée, strychnine, spartéine. Repos au lit, régime lacto-végétarien.

Deux jours après son entrée dans le service, le malade fait un épistaxis très abondant qui dure 48 heures et nécessite un tamponnement postérieur.

Le 31 octobre, une crise abdominale douloureuse simulant une hernie étranglée, réveille le malade. On l'opère et on trouve un kyste du cordon.

Après quelques semaines de traitement et de repos (15 décembre 1938), la température reste toujours au-dessus de la moyenne, mais elle ne dépasse plus 38° le soir, — 37°3 le matin. Le pouls est redevenu normal : 75-80.

La tension artérielle n'est pas influencée, mêmes chiffres qu'à l'arrivée: 12 1/2-6.

Au point de vue général: le malade se lève un peu, a meilleur appétit, la dyspnée est presque disparue, le poids augmenté de 4 kilogs = 47,500: donc, amélioration au point de vue général.

Les progrès au point de vue hépatique et cardiaque n'étant pas toutefois rapides, et se basant sur les travaux du Congrès de Marseille sur les vitamines, le chef de service décide de donner au malade de l'acide ascorbique sous forme de comprimés à 0,05, à raison de 2 fois 3 comprimés par jour, le 3 janvier 39.

Les résultats sont encourageants: au bout de plusieurs jours, en effet, on peut noter une diminution de la mélanodermie, la disparition des œdèmes des jambes, le bruit de galop n'est plus aussi nettement perceptible, les bruits du cœur sont toujours sourds.

On passe alors (le 14 janvier 1939), à un traitement intensif à base de vitamine C par voie intraveineuse sous forme d'ampoules de 2 cc. contenant 0,10 d'acide ascorbique, 2.000 unités de vitamine C.

Au début, les doses injectées ont été croissantes, quotidiennes. On a fait:

2 c ³	pendant	2	jours	de	suite,
puis 4 c ³	»	4	»	»	
6 c ³	»	2	»	»	
10 c ³	»	4	»	»	
10 c ³	»	1	fois	tous	les 2 jours pendant 10 jours.

Puis les doses décreurent peu à peu de 8 c³ à 6 c³, à 4 c³ et à 2 c³, les injections étant quotidiennes.

A signaler que, parallèlement à l'acide ascorbique, on a donné du sulfate neutre d'atropine (1/4 mmg. par jour) à notre malade, par voie sous-cutanée, le malade se plai-

gnant de sueurs abondantes coïncidant avec la mise en œuvre du traitement par la vitamine C.

En somme, notre malade, en 26 jours, a reçu 142 c³ de Laroscorbine Roche contenant 0 g. 05 d'acide ascorbique et 1.000 unités de vitamines C par centimètre cube, en 21 injections, la dernière ayant été faite le 9 février 1939.

Les résultats cliniques ont été vraiment surprenants : à la 17^e injection, la température était redevenue subnormale. Le soir: 37°3-4 (mais restait à 37°1-2 le matin) et cela d'une façon continue jusqu'au départ du malade, 15 jours après l'arrêt des injections de vitamines.

Le pouls évoluait autour de 70 pulsations à la minute.

Le poids avait légèrement fléchi: 1 kg. 200 de perte.

La tension artérielle est montée à 14-8.

Le bruit de galop a disparu.

Les forces sont revenues rapidement.

Le malade peut descendre les escaliers, se promener dans le jardin.

Il prend plaisir à lire, à discuter avec ses camarades.

L'appétit est revenu, le malade suivant cependant un régime d'hépatique.

Au moment de son départ, quelques jours après l'arrêt des injections vitaminées, on refait une deuxième galactosurie à M. S... Elle présente toujours une élimination de galactose dans les deux derniers échantillons, mais elle est très diminuée et la concentration globale est de 2,5 au lieu de 4,2 à l'arrivée du malade.

Par ailleurs, le foie a diminué de hauteur: il n'a plus que 19 cm. de hauteur totale et ne dépasse les fausses côtes que de 11 cm.

Un nouvel orthodiagramme montre une légère hypertrophie du ventricule gauche, une ligne DG de 10 cm., le reste est normal.

Les bruits du cœur, encore assourdis, sont réguliers. Tension artérielle : 13 1/2-7.

La mélanodermie a nettement regressé; il n'y a pas de progrès sensible à noter au point de vue génital.

Une légère bronchite a été fort bien supportée par le malade qui part le 24 février 1939, transformé au point de vue cardiaque et général, amélioré nettement au point de vue hépatique et en progrès du côté endocrinien.

En somme, chez un sujet jeune, ne présentant aucune tare sérieuse, est apparu un syndrome clinique comportant:

1° Une insuffisance cardiaque caractérisée par des troubles dyspnéiques, de la cyanose, des œdèmes, des douleurs pré-cordiales, une augmentation de volume des cavités cardiaques, un assourdissement des bruits, l'apparition d'un bruit de galop holosystolique.

2° Une cirrhose hypertrophique sans ascite, accompagnée de mélanodermie intense, sans diabète, caractérisée par un ventre ballonné, des douleurs abdominales, un gros foie, une très mauvaise galactosurie provoquée, un indice plasmatique biliaire et une épreuve de Rose bengale très exagérés.

3° Une insuffisance endocrinienne caractérisée par une hypertrophie testiculaire, l'absence de caractères sexuels secondaires, de l'asthénie considérable, de l'hypotension, une peau rugueuse et brunâtre, de la frilosité.

D'autre part, alors qu'un traitement basé sur les cardiaques et les extraits de foie ne donnait que peu de résultats, une thérapeutique intensive, comportant de l'acide ascorbique, sous forme de vitamine C, a fait régresser nettement les signes pathologiques.

Critique de l'observation

Notre malade entre dans le cadre du syndrome hépato-endocrino-myocardique (décrit depuis plusieurs années déjà), puisque nous retrouvons dans son observation les aplasies endocriniennes au cours de l'hémossiderose, associées à une défaillance cardiaque nette. Il ne semble pas qu'un doute puisse planer sur ce sujet.

Toutefois, sur différents points, notre observation s'écarte de la description classique et présente des aspects particuliers.

1° les Joleurs thoraciques, hypogastriques, généralisées à tout l'abdomen, dominant le début du tableau clinique, d'une façon peu commune. Il semble cependant qu'on puisse discriminer dans leur présentation deux aspects classiques de la question : d'une part, des douleurs précordiales, accompagnées d'hémoptysie et de dyspnée, dues à l'insuffisance cardiaque ; d'autre part, des douleurs abdominales causées par la cirrhose hypertrophique, suivies peu de temps après d'épistaxis abondant. En somme, l'apparition simultanée de ces deux genres de processus douloureux ne serait qu'une coïncidence.

2° Un autre point intéressant est l'absence complète de signes de diabète, sous quelque forme que ce soit, chez notre malade. Ce fait n'est pas nouveau; Letulle en particulier, dès 1897, avait publié trois cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire, non diabétique.

Toutefois, cette forme clinique est assez rare et mérite qu'on la souligne.

3° Au point de vue endocrinien encore, l'examen du métabolisme basal de notre malade à son entrée dans le service, met en évidence, seulement un léger abaissement par rapport au chiffre normal, chiffre qui aurait dû être plus bas, étant donné les autres signes d'hypothyroïdie relevés chez le malade, en particulier au niveau de la peau et des poils.

4° La température au-dessus de la moyenne nous paraît devoir être expliquée par un état infectieux créé par la cirrhose. Ce fait a été signalé de nombreuses fois et, d'autre part, la baisse de la température a marché parallèlement avec l'amélioration des signes hépatiques.

5° Le pouvoir vagotonique de l'acide ascorbique, explique pourquoi notre malade présentait des sueurs abondantes durant l'emploi des vitamines C à dose intense, mais on ne voit pas comment, en se basant sur les mêmes raisons, on puisse démontrer pourquoi le pouls ralenti était dissocié de la température, au moment de l'entrée du sujet dans le service (pouls à 60, pour une température à 38°7).

6° La polynucléose à 82 % sans hyperleucocytose, semble se rapporter à l'état infectieux.

7° l'hypocholestérinémie, à 1 gr. 05, met en valeur la définition hépatique de notre malade ainsi qu'une insuffisance surrénale, confirmée d'ailleurs par l'hypotension et l'asthénie du sujet. A signaler aussi d'un

autre côté l'intégrité des muqueuses buccales de M. S...

8° Les légères perturbations de la chlorémie marchent parallèlement avec la présence d'albumine dans les urines et les œdèmes bimalléolaires, constatés chez le malade. Ils indiquent une petite atteinte rénale peu importante.

9° La comparaison des deux galactosuries provoquées, confirme la valeur diagnostique et pronostique de ce procédé. Il est aussi bon de noter que le chiffre de 8.3 unités, donné par la recherche de l'indice plasmatique biliaire, par le procédé du colorimètre de Moreau (alors que la normale est de 1,6 à 2 unités) confirme les résultats de la galactosurie. Ils sont complétés par le résultat de l'épreuve du Rose bengale qui est de 5,67 (au lieu de 3) et mettent en valeur une atteinte du foie par la cirrhose, chez notre malade.

10° Au point de vue thérapeutique, il nous semble difficile de nier l'influence des injections de vitamine C sur la régression des symptômes pathologiques présentés par notre malade. Il ne peut être question de coïncidence, puisque tout traitement opothérapique et tonocardiaque avait été arrêté à partir du moment où on a fait une thérapeutique vitaminée intensive; et que, c'est seulement à partir de cette date que l'amélioration s'est dessinée franchement.

APERÇU CLINIQUE SUR LE SYNDROME ENDOCRINO-HEPATO-MYOCARDIQUE

Etiologie.

En règle, il s'agit de sujets jeunes — 20 à 40 ans — de sexe masculin. Le rôle de l'alcoolisme est de second plan. Les causes de défaillance cardiaque habituelles: rhumatisme articulaire aigu, syphilis, fièvre typhoïde, n'interviennent pas.

Les symptômes, en somme, se développent sans antécédents nets.

Début.

1° Les *troubles cardio-vasculaires* peuvent ouvrir la scène par :

a) des œdèmes, de la dyspnée d'effort accompagnée ou non de précordialgies, des troubles respiratoires avec hémoptysies.

b) des phénomènes d'insuffisance cardiaque aiguë avec cyanoïse, oligurie, tachyarythmie, chute de la tension artérielle.

2° L'*atteinte de l'état général* est le premier signe remarqué : un amaigrissement continu et progressif s'installe;

une asthénie entravant bientôt tout travail domine le tableau.

3° Parfois des *troubles digestifs* sont les premiers en date : ballonnement du ventre, anorexie, diarrhée.

4° La *pigmentation des téguments* est d'apparition progressive, mais précoce, ainsi que la sécheresse de la peau, avec desquamation.

5° Les *troubles génitaux* sont quelquefois les premiers remarqués :

absence de signes pubertaires;

impuissance.

6° Le *diabète* est inconstant.

Etat.

I. — ETAT DES TÉGUMENTS ET DES MUQUEUSES

C'est le teint du malade qui attire l'attention : la peau est de coloration gris sale, brunâtre, « vieux bronze », tantôt uniforme, tantôt prédominant sur les parties découvertes et les anciennes cicatrices. Les muqueuses présentent souvent des taches ardoisées. En somme, pas de caractère distinctif avec la maladie d'Addison. Par ailleurs, les lèvres sont la plupart du temps cyanosées à cause de la défaillance cardiaque, les conjonctives sont subictériques.

II. — ETAT DU SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

1° Les *signes fonctionnels* sont à peu près constants : dyspnée, sensation d'oppression, douleur précordiale

survenant à l'effort ; quelquefois les œdèmes déclives sont les premiers en date.

2° *A l'examen :*

— inspection-palpation : choc de la pointe émoussé dans le 5° espace.

— percussion : cœur augmenté de volume.

— auscultation : bruit de galop holo-systolique, quelquefois intermittent. Parfois petit souffle systolique de la pointe, ou un assourdissement des deux bruits.

3° *Signes périphériques :*

— Pouls petit, rapide.

— Hypotension de règle: 10-6.

— Battement précoce des jugulaires, dû à la stase veineuse.

— Œdèmes plus ou moins accentués suivant la mesure de la défaillance cardiaque.

4° *L'étude radiologique du cœur montre :*

Parfois une image normale, la plupart du temps, une hypertrophie de l'organe précoce, mais considérable.

5° Les *traces électrocardiographiques* se signalent par un bas voltage, un aplatissement des accidents.

L'onde Q R S présente les figures habituelles de la déchéance myocardique.

III. — ETAT DU SYSTÈME DIGESTIF

1° Les *troubles fonctionnels hépatiques* sont ordinairement modérés: anorexie, diarrhée post-pren-

diale, amaigrissement. Quelquefois sensation de pesanteur dans l'hypocondre droit, point de côté violent hépatique.

2° *L'examen du foie* montre :

- Une voussure de l'hypocondre,
- Un ventre ballonné.

La percussion et la palpation rendent compte d'une augmentation massive, surtout aux dépens du lobe gauche.

C'est un foie dur, régulier, à rebord inférieur net et tranchant.

L'organe est sensible au début. Il régresse un peu sous l'influence du traitement. Plus tard, il devient insensible, immuable.

Rate : plus ou moins normale.

Ascite : en général presque nulle.

IV. — ETAT ENDOCRINIEN

Les signes de disfonctionnement glandulaire se développent par étapes, en plusieurs années.

Le diabète est une manifestation banale, mais il est loin d'être constant — son apparition est souvent tardive — la polyphagie peut être remplacée par de l'anorexie — la polydypsie est fréquente.

L'état de la peau et de ses dépendances mérite une étude spéciale.

En plus de la mélanodermine on note une sécheresse spéciale des tissus, les membres présentent une rugosité particulière et une desquamation fine, lamelleuse, diffuse. Les extrémités sont froides.

Les poils tombent au bout de quelques mois. Les cheveux sont secs, en général indemnes, la barbe est de repousse lente. Les troubles trophiques au niveau des ongles sont fréquents; le métabolisme basal est abaissé.

Au point de vue génital, tantôt il y a atrophie testiculaire complète; glandes minuscules, insensibles; les fonctions sexuelles sont abolies;

Tantôt seulement l'atrophie n'est que relative, la sensibilité n'est qu'atténuée, la libido émoussée, les poils, bien que rares, existent.

L'asthénie, la pigmentation, l'hypotension artérielle se rattachent à une insuffisance surrénale, mais l'épreuve de l'épuisement musculaire dynamométrique est en général négative.

V. — ETAT GÉNÉRAL

Le poids accuse une chute marquée.

La température est normale.

L'examen du sang montre une anémie légère.

PATHOGENIE

A. -- Glandes endocrines et syndrome.

Les relations qui affectent entre elles les glandes endocrines rendent extrêmement difficiles les tentatives d'interprétation du syndrome endocrino-hépatomyocardique de l'hémosiderose. On peut cependant affirmer que le système endocrinien exerce dans le domaine circulatoire une action privilégiée et qu'il joue un rôle de premier plan dans la question. En effet :

— a) Les *fonctions thyroïdiennes* sont perturbées. Or, on connaît le rôle important, essentiel, du corps thyroïde dans la dynamique circulatoire. Chacun a constaté les troubles cardiaques des maladies de Basedow. D'autre part, Roger de Véricourt, dans sa thèse, a montré que les myxœdémateux présentaient des électro-cardiogrammes se rapprochant beaucoup de ceux des malades entrant dans le cadre du syndrome étudié : diminution d'amplitude des accidents, aspect de bas voltage.

— b) Par ailleurs, on peut rappeler, au sujet de l'*aplasie testiculaire*, que la puberté est une époque fort critique pour les jeunes cardiaques. Barrelet, de

son côté, a insisté dans ses travaux sur les lésions atrophiques des testicules au cours des cirrhoses.

— c) On sait qu'il existe, dans la *pré-hypophyse*, une hormone qui crée une hyperglycémie, une glycosurie et un état de dénutrition, insulino-résistante, aboutissant au coma, ainsi que l'a établi Houssay. Cette hormone est normalement équilibrée par le *pancréas*. Aussi, si le pancréas est atteint, cette hormone devient prépondérante et crée de l'hyperglycémie; mais si on a une lésion double, hypophysaire et pancréatique, le diabète apparaît peu ou point du tout.

On peut noter au sujet de ce diabète que Clerc a insisté sur les formes cardiaques du coma diabétique.

— d) Il faut souligner l'importance de la *sécrétion pancréatique* par rapport à l'hémosiderose, d'après les travaux de Tayler, Steven et Reid ; si bien qu'on peut penser que la défaillance du pancréas créerait l'hémosiderose en permettant au foie de faire des réserves exagérées de fer, sous une forme non utilisable par l'économie.

— e) Dans l'hémosidérose, la *surrénale* est frappée surtout dans sa zone corticale ; ainsi s'explique l'asthénie. Rappelons aussi que l'hypotension a été rapportée à une hypoépinéphrie médullaire. Apert, dans ses travaux, fait jouer un rôle à la surrénale sur les fonctions sexuelles. D'autre part, au sujet du rôle de la surrénale dans la pigmentation, Lœper, étudiant la fonction thiopeuxique de la corticale, attribue au sou-

fre un rôle important à la formation de la mélanine et à la pigmentation cutanée.

— f) Au point de vue *hépatique*, il semble que les perturbations dans les influences régulatrices hormonales amènent les troubles cirrhotiques. Du reste, les travaux modernes tendent à faire admettre le rôle considérable des glandes à sécrétion interne, dans les cirrhoses banales comme dans l'hémosidérose. La seule différence entre ces deux affections résiderait dans la qualité du déséquilibre hormonal.

Toutefois, le rôle du foie dans l'insuffisance myocardique n'est pas à négliger. Fauvert a insisté sur son rôle régulateur dans la circulation: suivant les besoins et les circonstances, le foie augmente ou diminue la masse sanguine circulante. En conséquence, chez un cirrhotique, le foie ayant perdu sa qualité de réservoir, ne protège plus le cœur droit et la défaillance cardiaque se développe.

Par ailleurs, pour expliquer la défaillance cardiaque d'apparence primitive, quasiment irréductible, on a fait appel à la surcharge pigmentaire, entravant les échanges de la cellule cardiaque. Il faut cependant avouer que l'explication des troubles de la nutrition du cœur par l'infiltration cellulaire paraît insuffisante.

B. -- Acide ascorbique et glandes endocrines.

A la lumière des faits biologiques récents, il ne paraît pas absurde de penser que le système hépato-

endocrino-myocardique s'accompagne de carence de vitamine C. En effet: Giroud, Leblond et Ratsimamanga ont montré que la répartition de l'acide ascorbique dans les tissus est très spécifique et paraît intimement liée à leur fonction. Il est à remarquer certaines glandes à sécrétion interne; en particulier : le lobe intermédiaire et le lobe antérieur de l'hypophyse, le cortex surrénal, le tissu luteinique de l'ovaire, le tissu interstitiel du testicule. Ces faits semblaient déjà indiquer que l'acide ascorbique devait jouer un rôle marqué dans la production de certaines hormones.

Cette impression fut confirmée par Giroud et Santa qui démontrèrent l'intervention de l'acide ascorbique dans la sécrétion de l'acide ascorbique dans la sécrétion de certaines hormones, en particulier au niveau de la cortico-surrénale.

Enfin, dernièrement, Leblond et Chamorro démontrèrent qu'il y avait corrélation entre le taux d'acide ascorbique et l'activité fonctionnelle du corps jaune, au niveau de ce tissu, celle-ci étant liée à une stimulation hypophysaire. D'autre part, au niveau de la surrénale, le taux de l'acide ascorbique est nettement diminué chez des rats hypophysectomisés (en vue de déclancher l'involution de la surrénale, en modifiant seulement le Cortex). De plus, chez ces rats hypophysectomisés existait une nette diminution de l'acide ascorbique au niveau du foie et du cœur.

En conclusion.

Si on tente d'interpréter le syndrome endocrino-hépatomyocardique à la lumière de la clinique et de ces faits biologiques récents, on voit que :

1° sa symptomatologie est dirigée par des troubles endocriniens.

2° d'autre part, entre l'acide ascorbique et ces troubles endocriniens existent des relations extrêmement étroites, sans qu'il soit possible encore de préciser le sens de ces rapports.

3° la conclusion thérapeutique s'impose si la contre-épreuve du traitement vitaminé réussit. Or, c'est ce qui s'est passé chez notre malade qui a vu ses symptômes pathologiques s'amender rapidement sous l'influence des injections à haute dose d'acide ascorbique.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif du syndrome endocrino-hépatomyocardique de l'hémossidérose se fait sur la présence des trois séries de symptômes :

— a) une insuffisance cardiaque, caractérisée la plupart du temps par un bruit de galop.

— b) une cirrhose bronzée, c'est-à-dire : hépatite chronique scléreuse hypertrophique.

β mélanodermie frappant les téguments de façon étendue,

γ diabète ordinairement grave acidotique (pouvant cependant faire défaut).

— c) une insuffisance endocrinienne multiple, surtout thyroïdienne, surrénale et génitale.

Diagnostic différentiel.

1° La mélanodermie peut faire penser à la *maladie d'Addison*, mais dans cette dernière, l'asthénie est plus marquée, les muqueuses plus souvent intéressées ; d'autre part, l'énorme foie cirrhotique, les autres signes endocriniens, plaident contre elle.

2° Certaines *mélanodermies biliaires* ont un dia-

gnostic très difficile, surtout chez la femme, mais l'hépatomégalie est plus modérée, le teint moins bronzé, pas de signes endocriniens.

3° La *cirrhose alcoolique chez les vagabonds* sera peu difficile à dénoncer.

4° Le *cancer du foie*, surtout le sarcome mélanique, devra être pris en considération, mais l'atteinte de l'état général est très poussée.

5° La *cirrhose pigmentaire tuberculeuse* est rarissime et donne une pigmentation par plaque.

6° Si la mélanodermie est fruste et les signes cardiaques accentués, il faudra ne pas confondre l'hémossidérose avec un *foie cardiaque qui réagit* beaucoup mieux aux torni-cardiaques, est plus sensible, moins dur.

7° La *symphyse cardiaque* avec gros foie et asystolie pourrait faire songer au syndrome si les signes endocriniens ne faisaient défaut.

8° Dans le *diabète* avec impuissance et hyperhépatie, on ne trouve pas d'atrophie testiculaire ni mélanodermie.

PRONOSTIC

Le pronostic est difficile à porter, étant données les nombreuses variétés évolutives du syndrome (surtout si on se base sur l'état cardiaque): formes juvéniles rapidement mortelles, formes à évolution retardée, formes à rémissions transitoires, ventriculaires droites, auriculaires, formes complexes, latentes.

Toutefois, l'accident qui assombrit le pronostic et est à redouter, c'est le collapsus cardiaque.

Aussi, pour poser le pronostic, on se basera sur :

1° L'allure de la défaillance myocardique, et il faudra réserver le pronostic si l'oligurie, les œdèmes, l'oppression accompagnent un bruit de galop, malgré les toni-cardiaques.

2° L'aspect radiologique et l'étude de l'électrocardiogramme donnera un pronostic fâcheux si les complexes restent écrasés et le cœur dilaté dans toutes ses dimensions.

D'autre part :

3° Plus le sujet est jeune, plus le pronostic est grave.

4° Un diabète acidotique a une évolution plus grave qu'une simple glycosurie sans dénutrition.

TRAITEMENT

Le traitement devra avoir pour objectif les différents symptômes mis en valeur.

1° Les *toni-cardiaques* devront être administrés d'une façon énergique, étant données les défaillances possibles. Ouabaïne intraveineuse, théobromine, digitale, pilules de Lancereau, devront être distribuées suivant les cas.

2° Au point de vue *opothérapique* :

L'extrait surrénal, l'extrait thyroïdien, l'extrait orchitique, seuls ou associés, seront prescrits systématiquement suivant les insuffisances constatées. L'insuline, d'emploi délicat chez un sujet à système circulatoire fragile, aura une action intéressante sur la mélanodermie, l'état général, le diabète.

3° L'état du foie indique une *diététique* particulière, toutefois sans que ce soit trop sévère chez un sujet débilité.

4° L'utilisation de l'*acide ascorbique* n'est pas une nouveauté contre les cardiopathies traînantes.

Stefanutti, Evans, Bueg et Hamman signalent son emploi d'une façon constante en cas d'infection du myocarde. Ils utilisent le pouvoir vagotonique de ce médicament qui abaisse la température, augmente la diurèse et réduit le volume du sang.

Dans leur rapport au Congrès français de médecins, en novembre 1938, MM. Giroud et Leblond, mirent en valeur les besoins de l'organisme en vitamine C et préconisèrent l'emploi de l'acide ascorbique dans les états de déficience chimique, en particulier dans les diverses pigmentations cutanées.

Ces auteurs préconisèrent d'adjoindre à cette thérapeutique un régime varié contenant en particulier le facteur P (fruits, citrons, légumes verts).

Les doses indiquées sont variées suivant l'état de l'avitaminose. Les travaux biologiques indiquent que l'organisme a besoin d'un minimum de 50 milligr. par jour d'acide ascorbique.

Pour lutter contre une avitaminose fruste, on devra employer de 50 à 100 milligr. par jour, per os. De fortes doses seront préconisées, d'après eux, comme traitement d'attaque: 100 à 300 milligr. par jour.

On se basera pour arrêter la thérapeutique, en dehors des signes cliniques, sur le taux d'élimination des vitamines par les urines, lorsqu'il atteindra 40 à 75 %.

A noter que ces auteurs traitent le scorbut vrai en donnant 500 milligr. par la bouche et 40 milligr. par voie intraveineuse, d'acide ascorbique lévogyre.

Chez notre malade, on a institué la thérapeutique suivante :

Pendant 11 jours, il a pris par la bouche 100 milligr. par jour; par voie intraveineuse, d'une façon progressive, on est arrivé à un maximum de 0 gr. 50

d'acide ascorbique, pendant 4 jours. C'est une dose considérable.

Très bien toléré. On s'est basé sur les signes cliniques pour mener la posologie. En tout, notre malade a absorbé par la voie intraveineuse 7 gr. 20 et par la bouche 3 gr. 3.

Parallèlement, contre les sueurs abondantes apparues, on fit des injections de 1/4 de millig. de sulfate neutre d'atropine sous-cutané.

CONCLUSIONS

I. — Notre malade présente une cirrhose pigmentaire entrant dans le cadre des syndromes décrits sous le nom de Syndrome Endocrino-Hépatomyocardique de l'Hémosidérose.

II. — Au point de vue clinique, l'aplasie des endocrines paraît être l'élément primordial, précédant l'atteinte des autres organes, créant la symptomatologie du syndrome.

III. — Au point de vue pathogénique, l'idée d'une carence en acide ascorbique, coexistant avec les déficiences endocriniennes, est confirmée par les travaux biologiques récents.

IV. — L'emploi de l'acide ascorbique à haute dose donnant des résultats intéressants, vient appuyer l'hypothèse qui prétend que l'avitaminose C est à la base des troubles endocriniens prédominants des cirrhoses pigmentaires.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL et GIRARD. — Mécanisme de la mélanodermie, au cours des cirrhoses pigmentaires. *Revue Française d'Endocrinologie*, août 1933.
- ALBOT. — Hépatite et cirrhoses. *Thèse* Paris, 1931.
- AUSCHER et LAPIQUE. — Recherches chimiques sur un cas de cirrhose pigmentaire. *Soc. Biol.*, mai-juin 1896.
- BARRY. — Les troubles de la pigmentation d'origine hypophysaire. *Thèse* Paris, 1937.
- BARRELET. — Les glandes à sécrétion interne dans la cirrhose hépatique. *Ann. d'An. Path.*, avril 1932.
- BEZANÇON, DEGENNES, DELARUE et MANSKY. — Cirrhose pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aplasies endocriniennes multiples. *S.V.H.* 1^{er} juin 1932.
- BRAULT et GAILLARD. — Sur un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Arch. Génér. de Méd.*, 1888.
- CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND. — Etudes critiques sur la conception des cirrhoses pigmentaires. *Rev. Méd.*, 1913, N° 3.
- CLAUDE et GOUGEROT. — Les syndromes d'insuffisance pluriglandulaire. *Revue Méd.*, XXVIII.
- CLERC, BASCOURRET et ANDRÉ. — Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuffisance grave du cœur. *S.M.H.*, 5 juillet 1935.
- COLLIN. — *L'hypophyse*. Nancy, 1933.

- DUJARDIN et PARTURIER. — Retentissement cutané des troubles hépatiques. *Revue mal. foie*, 1926.
- DUTOURNIER. — Diabète bronzé. *Thèse*, Paris, 1895.
- DUVERNAY. — Hémosidérose viscérale et cirrhoses dites pigmentaires. *Thèse*, Lyon, 1905.
- EVEN. — Les cirrhoses pigmentaires du foie.
- ENRIQUEZ, CANIE, LAPLANE. — Mélanodermie hépatique. *S.M.H.*, 1922, 21 juil.
- FIESSINGER. — Physiopathologie des syndromes endocriniens sur les maladies de foie piratome. 1933. (Masson, 1933).
- FIESSINGER et LAURENT. — Contribution à l'étude du diabète bronze. *Ann. Méd.*, 15 août 1914.
- FOURNET. — Cirrhoses pigmentaires et glandes vasculaires sanguines. *Thèse* Paris, 1932.
- FREYCHE. — Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires. *Thèse*, Bordeaux, 1926.
- GABART et MONÈS. — Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire. *P. M.*, 1923, N° 31.
- GENNES (DE), DELARUE et VÉRICOURT (DE). — Sur un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec infantilisme et myocardie. *S.M.H.*, 1935, 21 juin.
- Le syndrome endocrino-hépatocardiaque. *P.M.*, 7 mars 1936.
- GILBERT et GRENET. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire. *S. B.*, 1896.
- GOUGET. — La pigmentation des muqueuses dans les cirrhoses pigmentaires, avec ou sans diabète. *S. M. H.*, 1912.
- GERMAIN et MORVAN. — Cirrhose bronzée avec infantilisme et insuffisance cardiaque. *S.M.H.*, 29 janv. 1937.
- HANOT et CHAUFFARD. — Diabète bronze. *Rev. Méd.*, 1882.
- JONA ISRAELI. — Syndrome pluri-glandulaire à participation hépatique. *Thèse* Paris, 1931.

- JOSUÉ et BELLOIR. — L'asystolie surrénale. *Bull. S. M. Hôp.*, 2 av. 1914.
- KELSCH et KIENER. — Les cirrhoses pigmentaires paludéennes. *Tesmal. des Pays chauds*, Paris, 1889.
- LABLE, BOULIN, AZERADE et URHY. — Diabète bronze avec infantilisme tardif. *S. M. H.*, 1931, 27 mai.
- LABLE, NEPVEU, BEZANÇON. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire du foie et lambliaze intestinale. *S. M. H.*, 5 juillet 1929.
- LEBLOND et ACHARD. — Association de la maladie d'Addison et de la cirrhose. 23 déc. 1921.
- LAFFITE et CARRIÉ. — Cirrhoses pigmentaires. *Nouv. tr. Path. Int.*, 1928.
- LÂIGNEL, LAVASTINE, TROISIER et BOQUIEN. — Association de la cirrhose du foie à une dépilation et une insuffisance thyro-ovarienne. *B.S.M.H.*, 25 mai 1931.
- LAURENT. — Processus hémolyse et cirrhose pigmentaire. *Thèse Paris*, 1914.
- LETULLE. — Cirrhose hyperthrophique pigmentaire alcoolique. *Soc. Anatomique*, 1896.
- Trois cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique. *S.M.H.P.*, 1897.
- LËPER, RAVIER et LESURE. — Les deux pigments du diabète bronze. *S.M.H.*, 1928, 13 juil.
- MASSARY (DE). — Les cirrhoses pigmentaires. *Gaz. Hôp.*, 1923.
- MAURIAC. — Sur un cas de cirrhose pigmentaire. *Bull. Méd.*, 1931.
- MEIROWSKI. — Relation existant entre la peau, les organes et les glandes surrénales. *Munch. Med. Woch.*, 1911.
- MARANON. — Considérations sur la pigmentation de l'insuffisance surrénale et des pigmentations en général. *Rev. Méd. de la Habana*, nov. 1935.

- NIGAY. — *Thèse*, Paris, 1929.
- ODDO. — Maladie d'Addison et cirrhose pigmentaire. *S.M.H.*, 1^{er} déc. 1922.
- OLLIVIER. — La cirrhose pigmentaire. *Thèse* Paris, 1925.
- OFFMANSKY et BAISSÉAU. — Syndrome hypophysaire avec cirrhose du foie et splénomégalie. *S.M.H.*, fév. 1930.
- PARTURIER. — Les syndromes hépato-endocriniens. Vigot, 1935.
- PINARD. — Maladie pigmentaire *S. M. H.*, 30 juin 1922.
- RABANOW. — Les glandes endocrines chez les cardiaques. *Rev. Méd.*, nov. 1934.
- RAMOND. — Les cirrhoses pigmentaires.
- RAUCHBACH. — Troubles endocriniens dans la cirrhose hépatique. *Thèse* Paris, 1932.
- RENDU, MASSARY (DE). — Cirrhose et diabète bronze. *S. M. H.*, 5 février 1897.
- RICHARDIÈRE. — Cirrhose pigmentaire avec mélanodermie. *Un. Méd.*, 1895.
- RICHON, ABEL, KISSEL. — Cirrhose hépatique et mélanodermie. *Revue Médicale de l'Est*, 15 mars 1933.
- RIVOIRE. — Les corrélations hypophyso-endocriniennes. *H. M.*, avril-mai 1935.
- ROOK. — Etude d'un cas de syndrome hépato-endocrinomyocardique. *Thèse* Paris, 1938.
- ROL. — Syndrome polyglandulaire. *Thèse* Paris, 1911.
- ROUILLARD et BARDEAU. — Pigmentation cutanéomuqueuse avec insuffisance pluriglandulaire et modification de la thiémie. *S. M. H.*, 1928, 22 juin.
- RICHT, MARAMON, NETTER. — Les troubles pigmentaires d'origine hypophysaire en clinique humaine. *Rev. Méd.*, déc. 1937.
- ROQUE, CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND. — Etudes critiques sur la conception des cirrhoses pigmentaires. *Rev. Méd.*, 1913.

- SCHNILTER. — Différenciation de la maladie d'Addison et de l'hémochromatose. *Munch. Med. Woch.*, 1931.
- SÉZARY. — Les mélanodermies d'origine endocriniennes. *Journ. Méd. Franç.*, 1921.
- SÉZARY et LÉVESQUE. — Maladie bronzée, non Addisonienne. *S. M. H.*, 1922, 8 déc.
- SOURDEL. — Contribution à l'étude anatomo-clinique des syndromes pluri-glandulaires. *Thèse Paris*, 1912.
- TINEL. — *Précis d'endocrinologie clinique*, 1931.
- THOMAS. — La pigmentation de la peau dans les blessures et les infections de la moelle. *S. N.*, 6 janv. 1925.
- UHLENBRUCK. — Hémochromatose familiale avec mélanurie. *Deutsch Arch. für Klin Med.* Leipzig, 1930.
- VILLARET, BEZANÇON (Justin) et EVEN. — Etude anatomo-clinique des cirrhoses pigmentaires du foie. *R. M.*, avril 1932.
- Etude critique sur les cirrhoses pigmentaires. *S. M. H.*, Paris, mai 1932.
- VILLARET, BITH, BERNAL. — Un nouveau type de syndrome pluri-glandulaire. *Rev. M. Foie*, 1931.
- VERNE. — Hypophyse et pigmentation. *Regul. Hormonales*, Paris, 1937.
- WALSER. — La myocardie. *Thèse Paris*, 1925.
- ZONDEK et KROHN. — Hormone du lobe intermédiaire de l'hypophyse. *Klin. Woch.* 1932.

Articles se rapportant à l'acide ascorbique

- BEASSE (A.). — L'acide ascorbique et son rôle en thérapeutique. *Thèse Paris*, 1936.
- BOLK. — Das problem der Menschwerdung. Fribourg, 1926.
- EVANS. — Vitamus C in heart failleire. *Lancet*, 5 février, 1938.

- GATET, GENEVOIS, MANDILLON. — L'acide ascorbique dans les divers organes du cobaye. *Soc. Biol.* Bordeaux, 8 février 1939.
- GIROUD et SANTA. — Absence d'hormone corticale chez les animaux. Carences en acide ascorbique. *Soc. Biol.*, 8 juillet 1939.
- GUYE (Pierre). — La cirrhose pigmentaire. *Helvetia Acta Méd.*, avril 1937.
- GIROUD, LEBLOND, ROBINOWIEZ, DRIEUX. — *Soc. Biol.*, 1937. T. 19, p. 1-105.
- LEBLOND et CHAMORRO. — Variations du taux d'acide ascorbique de la surrénale et des autres organes, sous l'influence de l'hypophysectomie. *Soc. Biol.*, 6 janvier 1940.
- REWIS, AZERAD, BROCHEMIN. — Action de la vitamine C sur la glycémie chez l'homme normal.
- LUEG et HAMMAN. — *Med. Welt*, 28 janvier 1939.
- LEDoux et BAUFFLE. — Les cirrhoses bronzées et leurs relations avec les glandes endocrines. *Paris Médical*, 21 mai 1938.
- STEFANUTTI. — *Clin. Med. Italia*, novembre 1937.

